

专论与综述

Bola 型表面活性剂 2. Bola 化合物囊泡

赵小莉 黄建滨* 李子臣 朱玮瑶

(北京大学化学学院, 北京 100871)

摘要: Bola 型两亲化合物分子因具有中部是疏水基, 两端为亲水基团的特殊结构, 可在水中聚集形成单层类脂膜 (MLM) 和单分子层囊泡 (MLM 囊泡)。许多单分子层囊泡具有良好的热稳定性。具有两个不同亲水基团的 bola 化合物可形成内外表面分别由不同亲水基团组成的不对称单分子层囊泡。Bola 化合物可以参与到普通两亲化合物所形成的双层类脂膜中并改变膜的稳定性, 还可成为连接双层类脂膜内外的电子或离子通道。

关键词: bola 型两亲化合物; 单层类脂膜; 囊泡

中图分类号: TQ423.3 文献标识码: A 文章编号: 1001-1803(2000)06-0020-06

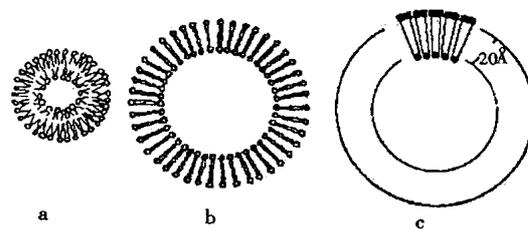
通常磷脂分子在水中可以形成由两个磷脂定向单分子层以疏水基相结合而形成的双层膜 (简称 BLM), 又称类脂膜。BLM 包裹水相而成的闭合结构称为囊泡 (图1a)。由于囊泡及类脂膜在生命科学研究、生物模拟及新型材料制备上的重要性, 近20年内引起人们越来越大的兴趣。Bola 两亲化合物分子因为具有中部是疏水基, 两端为亲水基团的特殊结构, 在水中作伸展的平行排列即可形成以亲水基包裹疏水基的单分子层聚集体, 称为单层类脂膜 (简称 MLM)。这种膜的厚度比通常的 BLM 膜薄得多。单层膜弯曲闭合后就形成单分子层囊泡 (MLM 囊泡, 图1b)。

采用不同结构、功能的 bola 化合物, 可以得到形态、功能各异的 MLM 膜和囊泡。例如, 若所用 bola 化合物两端的两个亲水基是不同的, 就可以得到不对称的单分子层囊泡: 通常, 较大的极性头处于囊泡的外表面, 较小的极性头处于囊泡的内表面^[1-3] (图1c)。利用特殊的极性基团, 可以得到具有特定功能的 MLM 膜, 如氧化还原活性的膜等^[4]。此外, 合成具有特定结构的 bola 两亲化合物, 以获得具有高热稳定性和化学稳定性的人工单层膜, 也一直是 bola 两亲化合物研究的主要方向之一^[5-9]。

Bola 两亲化合物也可以参加到通常的双分子层膜 BLM 中, 并对其稳定性产生影响^[10-14]。有的 bola 两亲化合物在膜中还可以起到在膜内外传递电子或输送离子的作用^[15-18]。因此, bola 化合物与普通的 BLM 膜的相互作用也是研究者感兴趣的课题。

1 囊泡的尺寸

Bola 分子在水中形成的 MLM 囊泡的尺寸随化合物分子的结构而异, 但一般小于100nm。例如单链化合物1a 形成囊泡的直径为30nm ~ 50nm^[19]。双链 bola 化合物2a 在水中形成直径 ≤ 100 nm 的囊泡^[2]。半环状化合物3 在水中形成直径为40nm ~ 100nm 的单室囊泡^[5]。也有的化合物如4^[20]、5^[3]和6^[21]在水中形成直径大于200nm 的囊泡。



a. 囊泡 b. MLM 囊泡 c. 不对称的 MLM 囊泡

图1 囊泡结构示意图

已有结果表明, 具有双头双链结构的 bola 化合物易于形成囊泡^[1,2,20]。2a 在 pH = 7 时形成非常稳定的囊泡, 其直径在20nm ~ 100nm, 壁厚2nm, 比卵磷脂囊泡的厚度5nm 薄了很多^[2], 并与分子长度2.1nm 符合得很好, 证明了单分子层囊泡的形成。

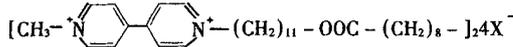
2 囊泡的稳定性

为了模拟构成耐热的阿卡菌细胞膜的 bola 化合物, Yam auchi 等合成了具有类似结构的化合物3^[5-7]。3 在水中形成直径为40nm ~ 100nm 的单室囊泡。这种囊泡具有很高的热稳定性, 在80℃ 高温下也仍然具有包容荧光素的能力。3的这种稳定性可能来自碳链的分支结构或两个被碳链相连的甘油羟基, 分支的碳链可能阻碍了囊泡中的物质扩散出来。

收稿日期: 1999-12-07; 修回日期: 2000-04-17

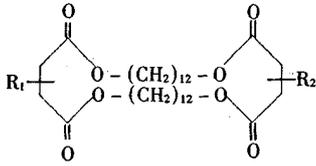
基金项目: 国家自然科学基金资助项目(29733110, 29992590-4)

第一作者简介: 赵小莉(1979-), 女, 北京大学在读硕士, 联系电话(010)6275.1722, 通讯联系人: 黄建滨。



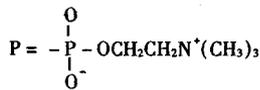
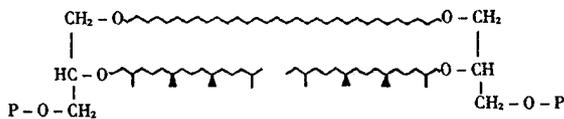
化合物 1a X⁻ = ClO₄⁻

化合物 1b X⁻ = Cl⁻

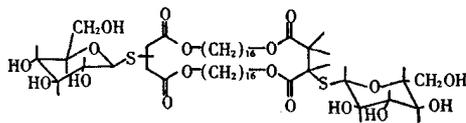


化合物 2a R₁ = R₂ = S - CH₂ - COONa

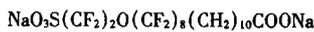
化合物 2b R₁ = SO₃Na R₂ = S - CH - COOH
|
CH₂ - COOH



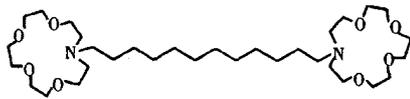
化合物 3



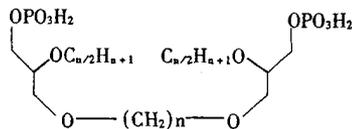
化合物 4



化合物 5

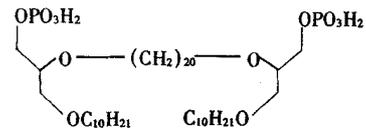


化合物 6

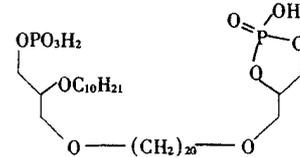


化合物 7a n = 16

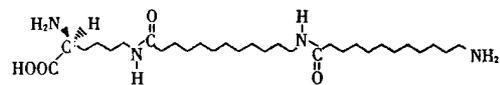
化合物 7b n = 20



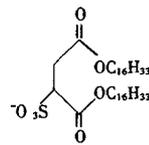
化合物 7c



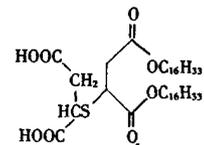
化合物 7d



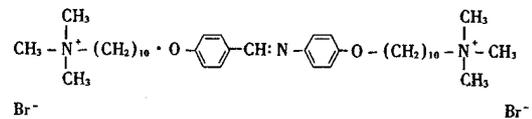
化合物 8



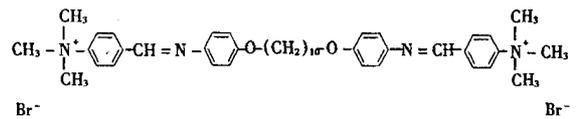
化合物 9a



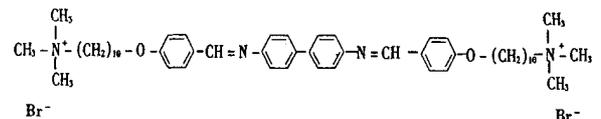
化合物 9b



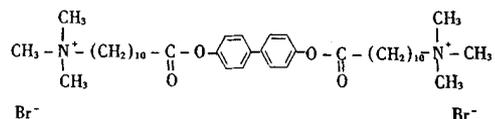
化合物 10a



化合物 10b



化合物 10c



化合物 10d

Kim 等在模拟阿卡菌时着眼于被碳链相连的甘油羟基结构, 合成了化合物 7a~ 7d^[8, 9]。这些 bola 化合物形成的 MLM 相转变温度分别是 < 5°C、35.7°C、23.7°C、85.1°C, 都高于同样碳数的 BLM 膜的相转变温度, 具有较高热稳定性。Kim 等认为, bola 化合物的热稳定性是由于膜内外两个位置均有强烈的亲水作用,

分子在膜中较为固定, 而使得穿越膜的扩散不易进行。

MLM 囊泡的稳定性与所用 bola 化合物极性基团的电性有关, 带电的极性基团有利于形成稳定的囊泡。如化合物 2a 在 pH = 7 及更大时极性头带电, 带电的极性头无法穿过疏水的 MLM 膜, 这时形成的囊泡不发生融合。pH = 4.5 时, 2a 以酸的形式存在, 极性头不带

电,故囊泡容易融合,溶液中形成大的聚集体^[2]。又如以冠醚为极性基团的化合物6^[21],在中性条件下,6形成直径为200nm的囊泡,加热至35℃就发生不可逆的融合;酸性条件下(pH = 2),冠醚环上的氮原子质子化,极性基团带电,加热至60℃囊泡仍不融合。

3 不同形状的囊泡

Fuhrhop 等利用 bola 化合物8形成了管状的囊泡^[22]。可能是由于极性头的氨基间形成强烈的氢键作用,使分子排列成如图2所示的空心管状。管的内径是50nm ~ 70nm,管壁厚4.4nm,与分子长度相符。红外光谱证明,分子在管壁中采取直立构象。

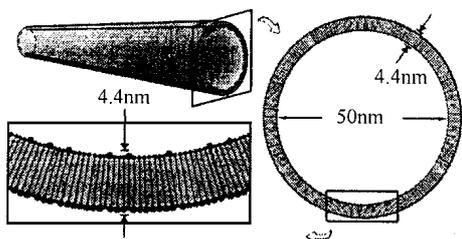
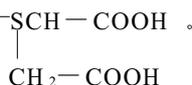


图2 管状囊泡^[22]

不对称的 bola 化合物可以形成不对称的 MLM 囊泡^[1-3]。化合物2b 在水中形成的囊泡,98%以上的大极性头处于囊泡的外表面,98%以上的小极性头处于囊泡的内表面(图1c)^[1]。其证明方法如下:pH = 2时,吡啶橙在9a的囊泡中,490nm吸收大幅减小,而在9b的囊泡中则没有变化,即带负电的SO₃⁻基团与吡啶橙发生相互作用,而中性的-COOH基团不与吡啶橙作用。pH = 2时,将吡啶橙加入2b的囊泡分散液中,其吸收没有变化,证明囊泡外表面的极性基团绝大部分是



惠永正等制备了碳氢、碳氟链混合的一系列 bola 化合物^[3,23]。化合物5可以形成非常稳定的囊泡。用与Fuhrhop等^[1]类似的方法,可以证明囊泡中碳氟端处于囊泡的外层,碳氢端处于囊泡的内层(图3)。因为较粗的碳氟链与较大的极性头磺酸根相连,因此碳氟端处于囊泡的外层是优势构象。这样的囊泡可以包容碳氢链化合物,也可以包容碳氟链化合物。利用顺磁共振可以证明,前者被包容在囊泡的碳氢层中,后者被包容在囊泡的碳氟层中^[3]。

4 层状结构转化为囊泡

有的 bola 化合物在水中分散不能形成囊泡,而只形成单层或多层。例如化合物10a~10d 都在水中形成层状结构,层状结构的间距是3nm ~ 4nm,与分子的长度相当^[24]。7a~7c也聚集多层结构^[8]。这些化合物不形成囊泡只形成层状聚集体,可能是因为所用化合物分子的几何形状决定它们定向排列的单分子层的曲率

很小。在这些层状结构中,加入双(十二烷基)二甲基溴化铵、胆固醇或双(十二烷基)磷脂酰胆碱等两亲分子,层状结构会出现弯曲,乃至转化为多室囊泡或单室囊泡^[8,24]。其作用的机制是外加的两亲分子具有较大的极性基,更多插入单层一侧,使单层的曲率发生变化,从而满足形成囊泡的需要。

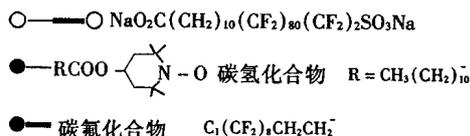
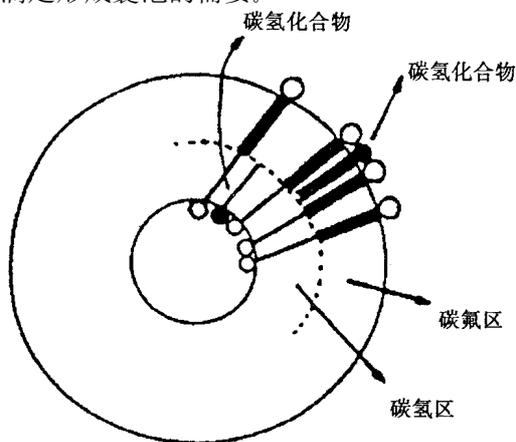


图3 带有碳氟链和碳氢链两种疏水基的 bola 化合物囊泡结构^[3]

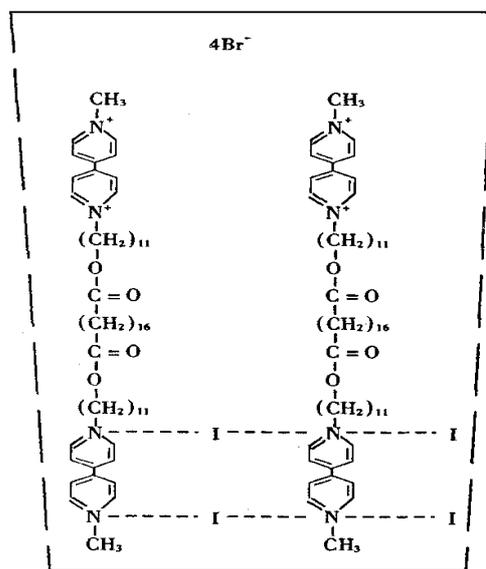


图4 Bola 化合物层状聚集体向囊泡的转化:单边沉淀^[19]

Fuhrhop 等采用了非常巧妙与温和的方法获得了形成 MLM 囊泡所需的曲率^[19]。他们制备了具有联吡啶极性头的化合物1b,当1b溶于水,电镜和光散射检测均表明没有囊泡生成。加入1mol NaClO₄/mol bola,溶液出现浑浊,电镜观察证明形成了直径30nm ~ 50nm的囊泡。碘离子也有同样的作用。ClO₄⁻和 I⁻可以连接相邻两个 bola 分子的联吡啶极性基团,使 bola 分

子一端的亲水基团因与负离子结合而排列更为紧密,从而产生形成囊泡所需的曲率(图4)。Fuhrbop 等称这种方法为“单边沉淀”(one side precipitate)。为证实这种囊泡的结构,向囊泡体系中加入 $K_3Fe(CN)_6$, 再检测其 NMR 信号。结果发现联吡啶的 NMR 信号有一半移向高端并变宽。这表明 MLM 内外层联吡啶数目相等, bola 分子在 MLM 中取伸展构象。

5 Bola 化合物在双层类脂膜中的构象

Moss 等研究了 bola 化合物 11a、11b 和 12 在 BLM 中的构象^[12-14]。具有联苯结构的分子 11a、11b 在膜中全部采取伸展构象。而半环状化合物 12 的极性头数目在 BLM 内外表面之比是 70:30, 这表明, 至少 40% 的 12 分子在 BLM 中采取 U 型构象, 使两个极性头均处于 BLM 的外表面(图5)。

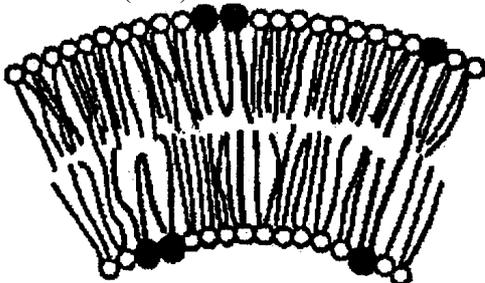
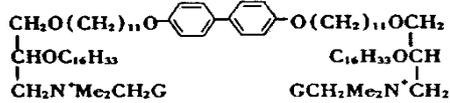
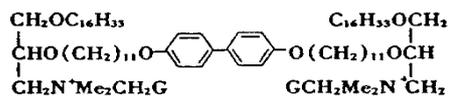


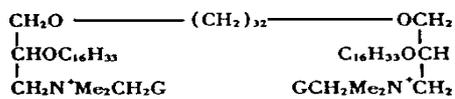
图5 bola 分子在 BLM 中的构象示意图^[12]



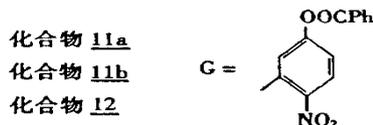
化合物 11a



化合物 11b



化合物 12



6 Bola 化合物对双层类脂膜稳定性的影响

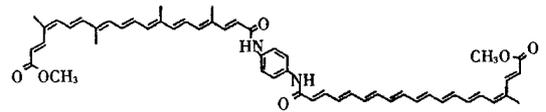
当 bola 化合物插入通常的 BLM 膜中, 对膜既能起破坏作用也可能起稳定作用。单链的表面活性剂对膜总是起破坏作用。Jayasuriya 等合成了一系列具有聚氧乙烯基团极性头的 bola 化合物并检验了它们对单室囊泡的作用^[10]。他们认为此类 bola 化合物在膜中采取 U 型构象, 疏水链插入 BLM 膜, 从而造成膜的几

何因素改变, 导致 BLM 解体。当疏水链中含有双键和叁键时, 破坏 BLM 膜稳定性的活性增强。聚 bola 化合物对 BLM 膜的破坏作用, 效果可达单体的 10^3 倍^[11]。

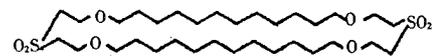
双链的或半环状的 bola 化合物可以提高 BLM 膜的稳定性^[12-14]。疏水链中具有联苯结构的 bola 化合物 11a、11b 对提高膜的稳定性作用较强。Menger 等的研究结果也表明环状 bola 分子参与形成的聚集体稳定性较高^[25]。这可能是由于这种结构的 bola 化合物不容易形成 U 型构象, 而是以伸展的分子插入 BLM 的两个分子层之中, 不仅不会引起 BLM 膜曲率的变化, 而且成为两个分子层间连接的纽带, 使之不容易破坏。

7 运输离子与电子的通道

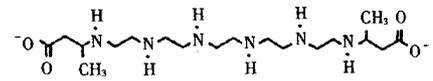
具有共轭多烯链的 bola 分子在 BLM 中可以在膜内外间传递电子。Arrhenius 等合成了具有吡啶极性头、不同长度的共轭多烯链的化合物。这些化合物在长度匹配时, 可以插入双(十六烷基)磷酸钠囊泡的层间^[15]。



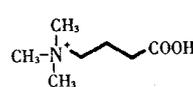
化合物 13



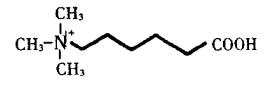
化合物 14



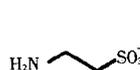
化合物 15



化合物 16



化合物 17



化合物 18



化合物 19

在囊泡中的 bola 化合物除了可以传递电子外, 还可以在 MLM 和 BLM 囊泡中形成孔, 使离子穿越。胭脂树橙的衍生物 13 可以在囊泡中形成孔。当靛蓝被包容在双(十六烷基)磷脂酰胆碱囊泡中, 外加还原剂不能使之被还原; 而当靛蓝被包容在含 1% 13 的双(十六烷基)磷脂酰胆碱囊泡中时, 由于 13 形成的孔可以使还原剂穿越囊泡膜, 外加还原剂, 1 min 内 80% ~ 90% 的

靛蓝被还原^[16]。

有趣的是, bola 化合物在囊泡上形成的孔可以被特定的阻止剂堵住,从而使离子不再能穿越^[17]。环状的 bola 化合物14可以形成囊泡,其中可包容无机离子和荧光染料。化合物15可以在囊泡上形成足以让金属离子通过的孔(图6),使被包容的离子 Li^+ 、 Fe^{2+} 释放出来,而染料则不被释放。加入大的阴离子如 EDTA

和牛磺酸等可以将孔堵住,离子不再能穿透。当阻止剂是 EDTA 时,外加 Fe^{2+} 可使 EDTA 与之络合成为电中性并从带正电的孔处移开。这时多余的 Fe^{2+} 就可以从孔进入囊泡。再加入 EDTA,孔又被堵住。这样的循环可以反复多次,提供了药物包藏与释放的可控机制。

8 结语

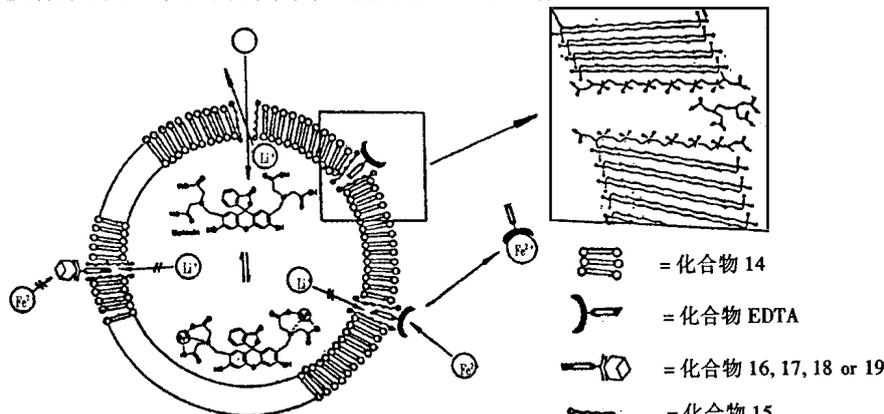


图6 LMB 囊泡上的离子通道及其封闭机制示意图^[17]

Bola 两亲化合物是一类新型的、具特殊性能的表面活性剂。除本文(I 和II)简单介绍的表面活性、胶团和囊泡形成特性外,它的固液界面的吸附、不溶膜及 LB 膜也很有特色,但研究结果还比较少。Bola 两亲化合物在生物膜模拟等许多方面有良好的应用前景,总体说来,对它的研究还处于早期阶段,值得多方关注。

参考文献:

[1] Fuhrop J-H, Mathieu J. An unsymmetric monolayer vesicle membrane [J]. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1983: 144-145.
 [2] Fuhrop J-H, David H-H, Mathieu J, et al. Bolaamphiphiles and monolayer lipid membranes made from 1, 6, 19, 24, -tetraoxa-3, 21-cyclohexatriacontadiene-2, 5, 20, 23-tetrone [J]. J. Am. Chem. Soc., 1986, 108: 1785-1791.
 [3] Liang K, Hui Y. Vesicle of a hybrid bolaamphiphile: flip-flop behavior of spin labels [J]. J. Am. Chem. Soc., 1992, 114: 6588-6590.
 [4] Fuhrop J-H, Hungerbuhler H, Siggel U. Quinone-containing amphiphiles and bolaform amphiphiles that form redox-active lipid membranes [J]. Langmuir, 1990, 6: 1295-1300.
 [5] Yamachi K, Sakamoto Y, Moriya A et al. Archaeobacterial lipid models. highly membranes from 1, 1'-(1, 32-dotriacontamethylene)-bis(s-phytanyl-sn-glycero-3-phosphocholine) [J]. J. Am. Chem. Soc., 1990, 112: 3188-3191.
 [6] Yamachi K, Yamada K, Kinoshita M, et al. Archaeobacterial lipids: surface pressure-surface area isotherm of 1, 1'-(1, 32-dotriacontadienyl)bis[2-(3RS, 7R, 11R)-3, 7, 11, 15-tetradecyl]-sn-glycero-3-phosphocholine [J]. Bull. Chem. Soc. Jpn., 1991, 64: 2088-2090.
 [7] Yamachi K, Moriya A, Kida Y, et al. Langmuir-Blodgett films of archaeobacterial lipid models: 1, 1'-polyethylenebis(2-alkyl-sn-glycero-3-phosphocholine) [J]. Thin Solid Films, 1992: 210/211, 108-110.
 [8] Kim J-M, Thompson D H. Tetraether bolaform amphiphiles as models of archaeobacterial membrane lipids: synthesis, differential scanning

calorimetry, and monolayer studies [J]. Langmuir, 1992, 8: 637-644.
 [9] Thompson D H, Wong K F, Humphry-Baker R, et al. Tetraether bolaform amphiphiles as models of archaeobacterial membrane lipids: raman spectroscopy, ³¹P NMR, X-ray scattering, and electron microscopy [J]. J. Am. Chem. Soc., 1992, 114: 9035-9042.
 [10] Jayasuriya N, Bosak S, Regen S L. Design, synthesis and activity of membrane-disrupting bolaphiles [J]. J. Am. Chem. Soc., 1990, 112: 5844-5850.
 [11] Jayasuriya N, Bosak S, Regen S L. Supramolecular surfactants: polymerized bolaphiles exhibiting extraordinarily high membrane-disrupting activity [J]. J. Am. Chem. Soc., 1990, 112: 5851-5854.
 [12] Moss R A, Fujita T, Okumura Y. Dynamics of a bolaamphiphilic lipid in a bilayer liposome [J]. Langmuir, 1991, 7: 2415-2418.
 [13] Moss R A, Li J-M. Bilayer-bridging bolaamphiphilic lipids [J]. Am. Chem. Soc., 1992, 114: 9227-9229.
 [14] Moss R A, Li G, Li J-M. Enhanced dynamic stability of macrocyclic and bolaamphiphilic macrocyclic lipids in liposomes [J]. J. Am. Chem. Soc., 1994, 116: 805-806.
 [15] Arrhenius T S, Blanchard-Desce M, Dvolaitzky M, et al. Molecular devices: caroviologens as an approach to molecular wires-synthesis and incorporation into vesicle membrane [J]. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1986, 83: 5355-5359.
 [16] Fuhrop J-H, Kroll M, Schulz A, et al. Bolaform amphiphiles with a rigid hydrophobic six core in surface monolayers and lipid membranes [J]. Langmuir, 1990, 6: 497-505.
 [17] Fuhrop J-H, Liman U, Koesling V. A. Macrocyclic tetraether bolaamphiphile and an oligoamino α , ω -dicarboxylate combine to form monolayered, porous vesicle membranes, which are reversibly sealed by EDTA and other bulky anions [J]. J. Am. Chem. Soc., 1988, 110: 6840-6845.
 [18] Fyles T M, Loock D, van Straaten-Nijenhuis W. F, et al. Pores formed by bis-macrocyclic bolaamphiphiles in vesicle and planar bi-

layer membranes [J]. J. Org. Chem. , 1996, 61: 8866-8874.

[19] Fuhrop J-H, Fritsch D, Tesche B, et al. Water-soluble α , ω -bis (paraquat) amphiphiles form monolayer membrane vesicles, micelles, and crystals by stepwise anion exchange or photochemical reduction [J]. J. Am. Chem. Soc. , 1984, 106: 1998-2001.

[20] Lo Nostro P, Briganti G, Chen S-H. Structural properties of vesicles produced from a new bipolar lipid [J]. J. Colloid Interface Sci. , 1991, 142: 214-223.

[21] Munoz S, Mallen J, Nakano A, et al. Ultrathin monolayer lipid membranes from a new family of crown ether-based bolaamphiphiles [J]. J. Am. Chem. Soc. 1993, 115: 1705-1711.

[22] Fuhrop J-H, Spiroski D, Boettcher C. Molecular monolayer rods and tubules made of α -(L-lysine), ω -(Amino) bolaamphiphiles [J]. J. Am. Chem. Soc. , 1993, 115: 1600-1601.

[23] Yu B, Hui Y-Z. Supramolecular assemblies from single-chain hydrocarbon fluorocarbon hybrid bolaamphiphiles [J]. Chin. J. Chem. , 1996: 14(2), 171-179.

[24] Okahata Y, Kunitake T. Formation of stable monolayer membranes and related structures in dilute aqueous solution from two-headed ammonium amphiphiles [J]. J. Am. Chem. Soc. , 1979, 101: 5231-5234.

[25] Menger F M, Chen X Y, Brocchini S, et al. Synthesis and thermotropic properties of macrocyclic lipids related to archaeobacterial membranes [J]. J. Am. Chem. Soc. , 1993, 115: 6600-6608.

Bolaform Amphiphiles 2. Vesicle

ZHAO Xiao-li HUANG Jian-bin LI Zi-chen ZHU Bu-yao

(Institute of Chemistry, Peking University, Beijing 100871, China)

Abstracts: Bolaform amphiphiles can form monolayer lipid membrane (MLM) and monolayer lipid membrane vesicle (MLM vesicle) in water. Many kinds of MLM vesicles have good stability at high temperature. The bolaform amphiphiles with two different polar heads can form unsymmetric vesicles. Addition of bolaform amphiphiles can influence the stability of bilayer lipid membrane (BLM), and make up electron or ion channel in the membrane.

Keywords: bolaform amphiphile; monolayer lipid membrane; vesicle

中国日化所太原发凯化工公司

向您现货提供

原料	活性物含量	产地
α -烯基磺酸盐 (AOS 片状)	93%	韩国
α -烯基磺酸盐 (AOS 粉状)	92%	中国
试剂	规格	产地
溴化底米	指示剂	英国
酸性蓝	指示剂	美国
海明 1622	$\geq 98\%$	美国
月桂醇硫酸钠 (K12)	$> 99\%$	美国
仪器	规格	产地
克莱特比色仪	900-3	美国
比色仪灯泡	220vac	美国
比色池	20nm \times 40nm	美国

联系人: 贾彦瑜 王涛 电话: 0351-4071456 传真: 0351-4071456、4040802

地址: 山西省太原市文源巷 34 号 邮编: 030001

开户行: 中国银行山西省分行营业部 帐号: 040151700682-5